

INSUFICIENCIA CARDIACA GRAVE EN EL SINDROME DE KEARNS-SAYRE

DAMIAN CONSALVO, FERNANDO VILLEGAS, ANDRES M. VILLA, GUILLERMO KÖHLER, HUGO MOLINA, ELIAS BENCHUGA, NESTOR CHAMOLES, OLGA P. SANZ, ROBERTO E.P. SICA

División Neurología, División Cardiología y División Patología, Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires

Resumen Las enfermedades mitocondriales son patologías que afectan en forma primaria a la mitocondria, con repercusión clínica sistémica variada, determinando sus diversas formas clínicas. Se presenta un paciente de 19 años, que fue visto por vez primera en 1993 con un cuadro de miopatía de 10 años de evolución, diplopía, disminución de la agudeza visual y trastornos fonodeglutatorios progresivos. El examen clínico evidenció atrofia muscular generalizada, ligera debilidad en la flexoextensión de cuello, hiporreflexia generalizada, dismetría en pruebas índice-índice y talón-rodilla bilateral, ptosis bpalpebral y mirada congelada. En el fondo de ojo se observó la existencia de una retinitis pigmentaria. El EMG mostró signos de compromiso primario del músculo, con velocidades de conducción nerviosa normales. El examen físico-químico de LCR fue normal, excepto por el moderado aumento del ácido láctico. La biopsia muscular mostró la existencia de un 15,4% de fibras «ragged red» y la presencia de incremento anómalo de la reactividad oxidativa mitocondrial subsarcolemal. En febrero de 1995 presentó un cuadro de insuficiencia cardíaca derecha, acompañado de empeoramiento clínico generalizado. El examen neurológico, en esta ocasión, reveló la presencia de mialgias y aumento de la debilidad muscular universal. Un ecocardiograma modo M y bidimensional, reveló ligera dilatación biventricular e hipertrofia leve del ventrículo izquierdo, con función sistólica global ventricular izquierda conservada. Una nueva biopsia muscular para estudio del DNA mitocondrial halló una cancelación común de 5 Kb, con un 80% de heteroplasmia. En definitiva, se trata de un paciente con una enfermedad mitocondrial, cuyo fenotipo correspondía al síndrome de Kearns-Sayre, que desarrolló un cuadro cardiológico compatible con una insuficiencia cardíaca aguda, debido a una miocardiopatía dilatada, asociación que ha sido descrita en la literatura con escasa frecuencia.

Palabras clave: síndrome de Kearns-Sayre, cardiopatía

Las enfermedades mitocondriales son desórdenes que resultan del daño estructural y bioquímico de las mitocondrias, ocasionados en muchas circunstancias por alteraciones genéticas.

En 1963 se descubrió el DNA mitocondrial¹. En 1980 se describió que éste es transmitido siguiendo leyes de herencia no mendeliana². Wallace, en 1988, describió, por primera vez, una mutación en el genoma de la mitocondria como causante

de una enfermedad, la neuropatía óptica hereditaria de Leber³.

Las mitocondrias constituyen la sede de los procesos respiratorios celulares. Una alteración en ese nivel es causa de fallas en la fosforilación oxidativa y en la génesis de energía celular en los órganos que posean esta organela y que necesitan de ella para desarrollar su actividad como el músculo, el cerebro, el páncreas, la médula ósea, el hígado, el aparato gastrointestinal y el riñón⁴.

La clasificación de las entidades patológicas causadas por la alteración de la función mitocondrial es compleja, siendo posible establecerla en base a criterios morfológicos, clínicos o bioquímicos⁵. Actualmente también debe conside-

Recibido: 5-VI-1996

Aceptado: 25-IX-1996

Dirección postal: Dr. Damián Consalvo, División Neurología, Hospital Ramos Mejía, Urquiza 609, 1221 Buenos Aires, Argentina

rarse el criterio genético, pudiendo observarse alteraciones en el DNA nuclear, cuyo origen no pudo aún ser precisado, o en el mitocondrial tales como ausencia o cancelación de segmentos del DNA, reemplazos o expansiones⁵⁻⁷.

Presentamos un caso de Síndrome de Kearns-Sayre (SKS) en el que el daño cardíaco adquirió prioridad.

Caso clínico

C.M. de 19 años y sexo masculino. Consultó a nuestra División por primera vez en junio de 1993 por presentar ptosis palpebral bilateral de carácter progresivo, asociado a diplopía, disminución de la agudeza visual y debilidad generalizada de 10 años de evolución, junto con trastornos fonodeglutatorios en los meses previos a la consulta. Como tratamiento de su ptosis se le había efectuado cirugía reparadora a los 12 años y varias cirugías posteriores. Un test de edrofonio había sido negativo. Una resonancia magnética nuclear de cerebro fue normal.

Como antecedentes personales se obtuvo la información de un parto pretérmino y de bajo peso. No se registró ningún antecedente familiar de patología similar. Los padres del paciente eran sanos, al igual que dos hermanas.

Al examen físico se observaba un joven lúcido, con atrofia muscular generalizada, ligera debilidad en músculos del cuello, hiporreflexia universal, dismetría en pruebas índice-nariz y talón-rodilla bilateral, ptosis palpebral y mirada congelada. Una evaluación por oftalmología descubrió la presencia de retinitis pigmentaria.

Se le efectuaron estudios electrofisiológicos que mostraron los siguientes resultados: Electromiograma: compromiso primario del músculo, no inflamatorio. Las velocidades de conducción motoras y sensitivas exploradas en los nervios mediano, cubital, ciático popliteo externo y sural en forma bilateral, fueron normales. Los potenciales evocados visuales, somatosensitivos y de tronco fueron normales. Un electrorretinograma mostró latencias prolongadas de la onda b en forma bilateral.

Una biopsia muscular mostró la existencia de un 15,4% de fibras «ragged red» con la presencia de incremento anómalo de la reactividad oxidativa mitocondrial subsarcolemal (Figs. 1, 2).

Fue seguido en forma ambulatoria con tratamiento sintomático. En febrero de 1995 el paciente consultó nuevamente por deterioro de su estado general, aumento de la debilidad muscular y mialgias. El examen clínico mostraba edemas en miembros inferiores, hepatomegalia dolorosa, marcada disminución del tamaño de las masas musculares, con dolor a la compresión y movilización de las mismas, marcada debilidad en los cuatro miembros a predominio proximal y arreflexia generalizada. Se efectuó una radiografía de tórax, que evidenció hilos de aspecto arterial, arco medio convexo y arco pulmonar aumentado. Un electrocardiograma mostró ritmo sinusal, agrandamiento de aurícula derecha y biventricular, alteraciones de la repolarización en cara anterolateral, estas últimas desaparecieron durante la internación. Un eco doppler cardíaco detectó movimiento septal anómalo e insuficiencia tricuspídea, con una presión sistólica del ventrículo derecho de 53 mm de Hg. Ante la sospecha de hipertensión pulmonar se efectuó un centellograma de ventilación-perfusión pulmonar que fue de baja probabilidad para

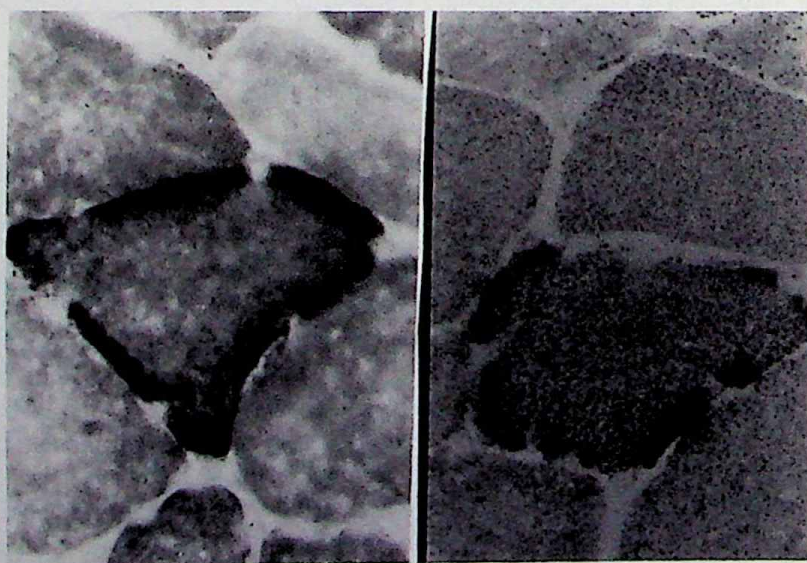


Fig. 1.— Microscopía óptica (400x). Tinción de succínico deshidrogenasa (derecha), donde se visualizan acúmulos subsarcolemales de mitocondrias defectuosas. A la izquierda, la misma fibra en tinción con citocromo c oxidasa.

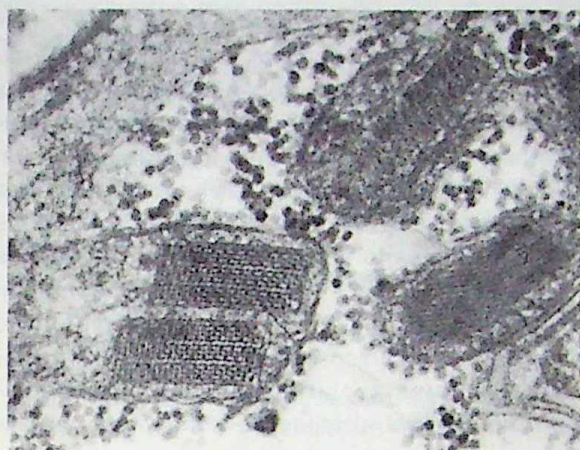


Fig. 2.— Microscopía electrónica (26000 x). Se observan mitocondrias con inclusiones paracristalinas. Los gránulos electrodensos corresponden a acúmulos de glucógeno y se hallan delimitados por la membrana celular.

tromboembolia. Una espirometría mostró una capacidad vital forzada (CVF) de un 58% del total, un volumen espiratorio forzado en el primer minuto (VEF1) de 64% y relación VEF1/CVF del 100%, compatible con un defecto ventilatorio restrictivo moderado. Un ventriculograma de reposo evidenció ligera dilatación del ventrículo izquierdo con función sistólica normal y deterioro moderado de la función sistólica del ventrículo derecho. Se indicó por lo tanto tratamiento en base a digital y diuréticos.

Un Holter cardíaco bajo esas circunstancias mostró ritmo sinusal, extrasístoles auriculares, conducción aberrante aislada y bigeminia en cortos períodos, extrasístoles ventriculares aisladas, un episodio de taquicardia ventricular irregular de cuatro latidos con fenómeno de R sobre T, dos episodios de ritmo idioventricular anómalo. En ningún momento el paciente refirió síntomas.

Un nuevo Holter, repetido sin medicación, evidenció ritmo sinusal, extrasístoles auriculares y ventriculares aisladas.

Un ecocardiograma modo M y B mostró el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo con un valor de 60 mm y el sistólico con 38 mm. La fracción de acortamiento era del 36%. Había hipertrofia concéntrica leve del ventrículo izquierdo, dilatación de aurícula derecha y ligera dilatación biventricular (Fig. 3).

Se efectuaron estudios de laboratorio (Tabla 1). En los mismos se objetivó compromiso renal y hepático secundarios a su falla de bomba, que regresaron al mejorar el paciente, como así también, elevación de las enzimas musculares.

De acuerdo a los datos recogidos se interpretó al paciente como portador de una miocardiopatía dilatada descompensada, iniciándose tratamiento acorde a ello, con buena respuesta.

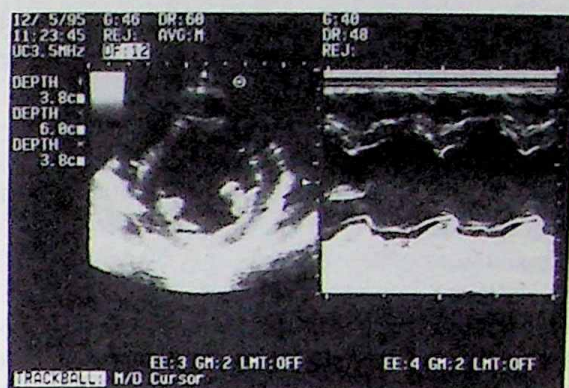


Fig. 3.— Ecocardiograma modos M y B. Corte paraesternal izquierdo. Eje corto a nivel de los músculos papilares. DDVI: 60 mm. DS: 38 mm. F Ac.: 36%. Hipertrofia de septum y de músculos papilares.

TABLA 1.— Estudios de laboratorio

	3/5/95	8/5/95	17/5/95	Normal
-Urea	128	55	42	15-40 mg%
-Creatinina:	1,0	0,6	0,5	0,5-1,1 mg %
-TGO:	136	345	190	Hasta 31 UI/l
-TGP:	174	1100	400	Hasta 40UI/l
-CPK:	550	430	150	Hasta 195UI/l
-LDH:	2300	1950	1100	230-460 UI/l
-Glucemia:	110	90	80	70-110 mg%
-ESD:	5	11	—	
-Hemograma	normal	—	—	
-Serología para Chagas:	Negativa.			
-LCR:	proteínas 32			hasta 40 mg %
	No células.			
	Láctico en LCR: 2,7			hasta 2,1 mmol/l

Una nueva biopsia muscular para estudio del DNA mitocondrial halló una cancelación común de 5 Kb, con un 80% de heteroplasma.

Discusión

En 1958 Kearns y Sayre describieron dos pacientes que presentaban oftalmoparesia progresiva, retinitis pigmentaria y bloqueo cardíaco, hallando en la autopsia de uno de ellos, degeneración espongiode del cerebro⁸.

Actualmente la tríada diagnóstica de este síndrome está constituida por oftalmoparesia progresiva, inicio precoz de la enfermedad antes de los 20 años de edad, y retinopatía pigmentaria. A esto

se le pueden sumar criterios menores como el bloqueo cardíaco, elevación en las proteínas del LCR y síndrome cerebeloso. Otros hallazgos clínicos en estos pacientes lo constituyen la sordera neurosensorial, corta estatura, retardo mental, diabetes, hipoparatiroidismo y otras alteraciones endocrinológicas. El lactato y piruvato se encuentran habitualmente elevados en el plasma y LCR. La RMN muestra alteración de la sustancia blanca y calcificaciones de los ganglios basales, estas últimas en los pacientes con hipoparatiroidismo. La biopsia muscular detecta la presencia de fibras musculares de aspecto apolillado («ragged red») en prácticamente todos los casos⁹⁻¹³.

Genéticamente, el SKS es debido a la ausencia de segmentos del DNA mitocondrial (DNA mt). Estas cancelaciones son heteroplásmicas, es decir que en una misma célula pueden coexistir mitocondrias mutantes y normales en un porcentaje variable en los diversos tejidos. Estas cancelaciones tienen un tamaño de 2,0 a 8,5 Kb y se ubican generalmente en un lugar constante del DNA mt¹⁴⁻¹⁹.

También se han descripto expansiones (duplicaciones) en el DNA mt y en contados casos alteraciones en el DNA nuclear^{7, 20}.

Los pacientes con SKS se presentan, en general, en forma esporádica. La causa de esta enfermedad se explicaría por las cancelaciones del DNA mt que obedecerían a mutaciones nuevas producidas en el huevo ya fecundado, afectando, en mayor grado, a las células somáticas derivadas de dicha célula madre. Los oocitos conteniendo cancelaciones mitocondriales, también derivados de esa célula madre, no serían funcionantes y, de ser fertilizados, no serían capaces de cumplir con el desarrollo embrionógico^{7, 9}.

La importancia de la presentación de nuestro caso radica en el compromiso cardíaco desarrollado por el paciente. Como se dijo anteriormente estos pacientes muestran trastornos de la conducción dentro de los criterios menores de diagnóstico clínico. Nuestro enfermo no presentó afectación del sistema de conducción sino que el compromiso cardíaco adoptó la forma de miocardiopatía dilatada.

Existen escasas comunicaciones en la literatura de compromiso clínico del miocardio en pacientes con SKS²¹⁻²⁴. En la anatomía patológica de pacientes en los que se les efectuó biopsia de

ventrículo derecho durante el estudio electrofisiológico, para analizar las alteraciones de conducción cardíacas, se encontraron lesiones características de las enfermedades mitocondriales, tales como aumento del tamaño y del número de mitocondrias a nivel subsarcolemal e incremento de la cantidad de mitocondrias vacuolizadas junto a disminución del número de miofibrillas²²⁻³¹. Estos pacientes no presentaban insuficiencia cardíaca, a pesar del compromiso miocárdico subclínico, debido a que las alteraciones descriptas tenían como sitio de afectación preferencial al tejido de conducción cardíaco²².

En nuestro paciente, con una enfermedad mitocondrial en su forma fenotípica de Kearns-Sayre, los estudios cardiológicos fueron compatibles con una miocardiopatía dilatada. Al descartar clínicamente patología coronaria, así como enfermedad de Chagas, patología valvular, hipertensión arterial, cardiopatías congénitas y del pericardio como causas de miocardiopatía en nuestro paciente y por su forma de presentación aguda y tardía en relación a la iniciación de su enfermedad de base, creemos que es posible atribuir a esta última el compromiso cardíaco arriba descripto, situación que ha sido referida poco frecuentemente en la literatura médica.

Summary

Severe cardiac failure in Kearns-Sayre syndrome

Mitochondrial disorders are a group of diseases that can affect virtually all organ systems. A 19 year old man was seen in 1993 with neurologic abnormalities consisting of impaired function of muscles, diplopia, progressive loss of vision, impaired phonation and swallowing, during the last 10 years. Physical examination disclosed moderate wasting of the four limb muscles, mild motor weakness of neck muscles, symmetrical hyporeflexia, cerebellar dysfunction, severe external ophthalmoplegia and ptosis. Fundii oculi examination showed retinitis pigmentosa. The electromyogram demonstrated myopathic changes with normal nerve conduction velocities. The cerebrospinal fluid was normal, except for a mild increase in lactic acid. Histochemical study of a muscle biopsy specimen demonstrated ragged red fibers and increase of the subsarcolemal oxidative activity of mitochondriae. The diagnosis of Kearns-

Sayre disease was confirmed and he was discharged advising physical therapy.

On February 1995, he was again admitted, this time with right cardiac failure and worsening of all his previous symptoms and signs. He complained of myalgias and his muscle weakness was more striking on clinical examination. Echocardiography showed biventricular dilatation and left ventricular hypertrophy with preserved systolic function. A new muscle biopsy revealed an heteroplasmic deletion of 5 Kb with 80% of mutant mitochondrial DNA.

In brief, we report a patient with the clinical phenotype of Kearns-Sayre syndrome who presented an acute congestive cardiac failure due to cardiomyopathy, an association which has seldom been, reported in the literature.

Bibliografía

- Nass S, Nass M. Intramitochondrial fibers with DNA characteristics. *J Cell Biol* 1963; 19: 593-629.
- Giles R, Blanc H, Cann R, et al. Maternal inheritance of human mitochondrial DNA. *Proc Natl Acad Sci* 1980; 83: 9611-15.
- Wallace D, Singh G, Lott M, et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 1988; 242: 1427-30.
- Johns D. Mitochondrial DNA and disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 638-44.
- Moraes C, Schon E, Di Mauro S. Mitochondrial disease: toward a rational classification. In: Appel S, (eds). *Current Neurology*. St. Louis, MO: Mosby-year book 1991; 83-120.
- De Vivo D. Mitochondrial DNA defects: clinical features. In: Di Mauro S, Wallace D, (eds) *Mitochondrial DNA in human pathology*. New York: Raven Press, 1993; 39-43.
- Shoffner J IV, Wallace D. Oxidative phosphorylation disease. Disorders of two genomes. In: Harris H, Hirschhorn K (eds). *Advances in human genetics*. New York: Plenum 1990, pp 267-330.
- Kearns T, Sayre G. Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplegia, and complete heart block. *Arch Ophthalmol* 1958; 60: 280-9.
- Di Mauro S, Moraes C. Mitochondrial encephalomyopathies. *Arch Neurol* 1993; 50: 1197-208.
- Di Mauro S, Bonilla E, Zeviani M, et al. Mitochondrial myopathies. *Ann Neurol* 1985; 17: 521-38.
- Barkovich J, Good W, Koch T. Mitochondrial disorders: analysis of their clinical and imaging characteristics. *AJNR* 1993; 14: 1119-37.
- Rowland L, Blake D, Hirano M, et al. Clinical syndromes associated with ragged red fibers. *Rev Neurol (Paris)* 1991; 147: 467-73.
- De Vivo D. The expanding clinical spectrum of mitochondrial disease. *Brain Development* 1993; 15: 1-22.
- Zeviani M, Moraes C, Di Mauro S, et al. Deletions of mitochondrial DNA in Kearns-Sayre syndrome. *Neurology* 1988; 38: 1339-46.
- Shanske S, Moraes C, Lombes A, et al. Widespread tissue distribution of mitochondrial DNA deletion in Kearns-Sayre syndrome. *Neurology* 1990; 40: 24-8.
- Holt Y, Harding A, Hughes J. Deletion of muscle mitochondrial DNA in patient with mitochondrial myopathies. *Nature* 1988; 331: 717-9.
- Anderson S, Bankier B, Barrell B, et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* 1981; 290: 457-65.
- Moraes C, Di Mauro S, Zeviani M, et al. Mitochondrial DNA deletion in progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome. *N Engl J Med* 1989; 320: 1293-9.
- Holt Y, Harding A, Cooper J, et al. Mitochondrial myopathies: clinical and biochemical features of 30 patients with major deletion of muscle mitochondrial DNA. *Ann Neurol* 1989; 26: 699-708.
- Poulton J, Deadman M, Gardiner R. Duplications of mitochondrial DNA in mitochondrial myopathy. *Lancet* 1989; 1: 236-40.
- Berenberg R, Pellock J, Di Mauro S, et al. Lumping or splitting? «Ophthalmoplegia-plus» or «Kearns-Sayre syndrome». *Ann Neurol* 1977; 1: 37-54.
- Channer K, Channer J, Campbell M. Cardiomyopathy in the Kearns-Sayre syndrome. *Br Heart J* 1988; 59: 486-90.
- Gallastegui J, Hariman R, Handler B, et al. Cardiac involvement in the Kearns-Sayre syndrome. *Am J Cardiol* 1987; 60: 385-8.
- Tranchant C, Mousson B, Mohr M, et al. Cardiac transplantation in an incomplete Kearns-Sayre syndrome with mitochondrial DNA deletion. *Neuromuscul Disord* 1993; : 561-6.
- Perloff J. Neurological disorders and heart disease. In: Braunwald E, (ed) *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: Saunders, 1992; 1810-26.
- Charles R, Holt S, Kay J, et al. Myocardial ultrastructure and the development of atrioventricular block in Kearns-Sayre syndrome. *Circulation* 1981; 63: 214-9.
- Clark D, Myerburg R, Morales A, et al. Heart block in Kearns-Sayre syndrome. Electrophysiologic-pathologic correlation. *Chest* 1975; 68: 727-30.
- Roberts N, Perloff J, Kark R. Cardiac conduction in the Kearns-Sayre syndrome (a neuromuscular disorder associated with progressive external ophthalmoplegia and pigmentary retinopathy). Report of 2 cases and review of 17 published cases. *Am J Cardiol* 1979; 44: 1396-1400.
- Schwartzkopff B, Frentzel H, Breithardt G, et al. Ultrastructural findings in endomyocardial biopsy of patients with Kearns-Sayre syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 1522-8.
- Bet L, Bresolin N, Binda A, et al. Cardiac improvement after coenzyme Q10 treatment with Kearns-Sayre syndrome. *Neurology* 1987; 37 (Supl 1): 202.
- Anan R, Nakagawa M, Miyata M, et al. Cardiac involvement in mitochondrial disease. A study on 17 patients with documented mitochondrial DNA defects. *Circulation* 1995; 91: 955-61.